



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Doença de Fabry: Qual a importância da avaliação da aurícula esquerda na deteção precoce de envolvimento cardíaco.

Maria Isabel Simões Silva

Julho'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

**Doença de Fabry: Qual a importância da avaliação
da aurícula esquerda na deteção precoce de
envolvimento cardíaco**

Maria Isabel Simões Silva

Orientado por:

Prof^ª. Doutora Manuela Fiuza

Julho'2017

Doença de Fabry: Qual a importância da aurícula esquerda na detecção precoce de envolvimento cardíaco

RESUMO

Introdução: A doença de Anderson-Fabry (DAF) é uma enzimopatia lisossomal rara ligada ao cromossoma X, causada por mutações no gene α -galactosidase A (GAL) que codifica a enzima α -GAL A. Este déficit altera o metabolismo de alguns glicoesfingolípídios, principalmente globotriaosilceramida (Gb3), que se acumula nos lisossomas de diferentes tipos celulares. O envolvimento cardíaco é bastante frequente e é caracterizado por hipertrofia ventricular esquerda (HVE), o que se correlaciona com a gravidade da doença e conduz a fibrose do miocárdio e à disfunção do ventrículo esquerdo (VE). A aurícula esquerda (AE) é muito sensível às alterações da pressão de enchimento do VE e constitui um marcador robusto da gravidade e cronicidade da disfunção ventricular esquerda.

Objetivo: Investigar a importância das alterações da AE, avaliadas por ecocardiografia/Doppler e *speckle-tracking* na detecção precoce de alterações na função do VE.

Métodos: O estudo incluiu 22 doentes com doença de Fabry, 16 sem HVE e 6 com HVE. A função do miocárdio auricular e ventricular e as alterações estruturais foram analisadas por ecocardiografia convencional, Doppler e *speckle-tracking*.

Resultados: O volume da AE foi superior nos doentes com HVE. Os valores de deformação longitudinal global da AE, assim como dos segmentos lateral mediano e apical foram inferiores nos doentes com HVE. A deformação global apresentou uma correlação negativa com a HVE e o volume da AE.

Conclusões: A DAF encontra-se associada ao aumento das dimensões da AE. A diminuição da função da AE, avaliada por *speckle-tracking*, é independente da presença de HVE ou da dilatação da AE, o que sugere que o envolvimento da AE na DAF ocorra mais precocemente, e realça a possibilidade de utilização do estudo da deformação longitudinal global auricular esquerda como marcador de doença cardíaca subclínica.

Palavras-chave: Doença de Fabry; Aurícula Esquerda; *Speckle-tracking*

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML

Fabry Disease: The importance of left atrium in the early detection of cardiac involvement

ABSTRACT

Introduction: Anderson-Fabry disease (AFD) is a rare X-linked lysosomal enzymopathy caused by mutations in the α -galactosidase A (GLA) gene coding for α -GAL A enzyme. This deficit alters the metabolism of some glycosphingolipids, mainly globotriaosylceramide (Gb3), that accumulate in lysosomes of many cell types. Cardiac involvement is quite frequent and is characterized by progressive left ventricular hypertrophy (LVH) which correlates with disease severity and leads to myocardial fibrosis and LV dysfunction. Left atrium (LA) is sensitive to changes in LV filling pressure, enabling it to be a robust marker of the severity and chronicity of LV dysfunction.

Aim: To investigate the importance of changes in LA, evaluated by echocardiography / Doppler and speckle-tracking in the early detection of changes in LV function.

Methods: 22 patients with Fabry disease, 16 without LVH and 6 with LVH, were included in the study. Atrial and ventricular myocardial function and structural changes were analyzed by speckle-tracking, Doppler and conventional 2D echocardiography.

Results: LA volume was increased in patients with LVH. The LA global longitudinal strain values, as well as the medial and apical lateral segments were lower in patients with LVH. Global strain was negatively correlated with LVH and LA volume.

Conclusions: AFD is associated with LA enlargement. The decrease in LA function, evaluated by speckle-tracking, is independent of the presence of LVH or LA enlargement, which suggests that atrial involvement in AFD occurs early, and emphasizes the possibility of assessment of left atrial longitudinal strain as a marker of subclinical heart disease.

Keywords: Fabry Disease; Left Atrium; Speckle-tracking

INDÍCE

Introdução	8
Material e Métodos	9
Resultados	11
Discussão	15
Agradecimentos	19
Referências Bibliográficas	20

ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ACC - Antagonistas dos Canais de Cálcio

AE - Aurícula Esquerda

AIT - Acidente Isquémico Transitório

ARAs - Antagonistas do Receptor da Angiotensina II

AVC- Acidente Vascular Cerebral

B-Bloq - Bloqueadores Beta

DAF- Doença de Anderson-Fabry

DLAEGlobal - Deformação Longitudinal Global da Aurícula Esquerda;

DLAELa - Deformação Longitudinal da Aurícula Esquerda da Parede Lateral e Segmento Apical;

DLAELb - Deformação Longitudinal da Aurícula Esquerda da Parede Lateral e Segmento Basal;

DLAELm - Deformação Longitudinal da AE da Parede Lateral e Segmento Mediano;

DLAESa - Deformação Longitudinal da Aurícula Esquerda da Parede Septal e Segmento Apical;

DLAESb - Deformação Longitudinal da Aurícula Esquerda da Parede Septal e Segmento Basal;

DLAESm - Deformação Longitudinal da AE da Parede Septal e Segmento Mediano

DRC - Doença Renal Crónica

E/A - Rácio Entre a Velocidade de Pico Protodiastólica e a Velocidade de Pico Telediastólica do Ventrículo Esquerdo

E'- Velocidade Miocárdica Protodiastólica

F. ej. - Fração de Ejeção

GAL- Galactosidase

Gb3 - Globotriaosilceramida

HTA - Hipertensão Arterial

HVE - Hipertrofia Ventricular Esquerda

IECAs - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

Onda A vel - Velocidade de Pico Telediastólica do Ventrículo Esquerdo

Onda E vel - Velocidade de Pico Protodiastólica do Ventrículo Esquerdo

MVE - Massa Ventricular Esquerda

NYHA - Classe funcional da *New York Heart Association*

NT-ProBNP - N-Terminal do Pró-peptídeo Natriurético do Tipo B

PPVE - Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

S' - Velocidade Miocárdica Sistólica

SAE - Sociedade Americana de Ecocardiografia

TD - Tempo de Desaceleração da onda E

TFG - Taxa de Filtração Glomerular

TRIV - Tempo de Relaxamento Isovolumétrico

VE - Ventrículo Esquerdo

VM - Válvula Mitral

INTRODUÇÃO

A doença de Anderson-Fabry (DAF) é uma enzimopatia lisossomal ligada ao cromossoma X, causada por mutações no gene α -galactosidase A (GAL), localizado no braço longo do cromossoma X (Xq22.1) que codifica a enzima α -GAL A [1], responsável pela clivagem entre os dois resíduos de galactose de globotriaosilceramida (Gb3) [2]. Até à data, mais de 1.000 mutações [1] foram descritas nos exões e intrões do gene GAL e a discriminação entre mutações patológicas e neutras é difícil [3,4]. Este défice altera o metabolismo de alguns glicoesfingolípidos, principalmente Gb3, que se acumula nos lisossomas de diferentes tipos celulares nomeadamente no endotélio, células musculares lisas dos vasos sanguíneos, epitélio renal, pericitos, miocardiócitos, neurónios da espinhal medula e do gânglio da raiz dorsal. Isto conduz, progressivamente, à disfunção celular, necrose, apoptose, inflamação, fibrose, e redução da perfusão nos órgãos-alvo [1]. Os órgãos mais comumente afetados são o coração, o endotélio vascular do rim, o sistema nervoso, os olhos, e a pele [5].

A incidência na população geral varia de 1:40.000 para 1:117.000 [6,7], mas os dados recentes do rastreio neonatal encontraram uma incidência de 1:3.100 em recém-nascidos em Itália [8] e de 1:1.500 em Taiwan [9]. A DAF pode ser subestimada, porque as suas manifestações clínicas são inespecíficas e muitas vezes erroneamente atribuídas a outras doenças, pelo que é frequente o atraso no diagnóstico.

O mecanismo patológico associado à deposição de Gb3 intracelular com a consequente disfunção celular e tecidual não se encontra ainda suficientemente esclarecido [5,10]. Tem sido demonstrado que a acumulação de Gb3 induz uma produção excessiva de espécies reativas de oxigénio em cultura de células endoteliais e que aumenta a expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular [11]. Outros estudos referem que Gb3 pode causar a libertação de citocinas pro-inflamatórias, especialmente por parte de células dendríticas e monócitos [10]. Deste modo, pode-se supor que o excesso de Gb3 desencadeia uma cascata de processos patofisiológicos que conduzem a uma alteração na estrutura celular, defeito tecidual, e com o passar do tempo à falência de órgãos.

O envolvimento cardíaco é bastante frequente e é caracterizado por hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que se correlaciona com a gravidade da doença e pode conduzir o aparecimento de fibrose do miocárdio e disfunção do ventrículo esquerdo (VE) [12]. As principais manifestações

clínicas cardíacas são as arritmias e a insuficiência cardíaca, que são as principais responsáveis pela redução da esperança de vida nesta doença [13].

A aurícula esquerda (AE) é muito sensível às alterações da pressão de enchimento do VE e constitui um marcador robusto da gravidade e cronicidade da disfunção ventricular esquerda. Contudo, há poucos estudos que tenham investigado os efeitos da DAF no tamanho e função da AE [14]. A AE tem várias funções, entre as quais servir de reservatório sanguíneo durante a sístole ventricular, como canal de passagem entre as veias pulmonares e o VE na protodiástole e como bomba (câmara contrátil) durante a telediástole, para aumentar a pressão de enchimento do VE. A AE pode ser estudada por métodos de imagem não invasivos, como a ecocardiografia/Doppler, incluindo o estudo de deformação miocárdica com *speckle-tracking*.

O objetivo deste estudo foi investigar o impacto das alterações da AE, avaliadas por ecocardiografia/Doppler e *speckle-tracking*, na disfunção do VE em doentes com diagnóstico de DAF.

MATERIAL E MÉTODOS

População

O estudo incluiu 22 doentes com diagnóstico de doença de Fabry, 16 mulheres e 6 homens, seguidos no HSM/CHLN. O diagnóstico foi realizado com base no doseamento enzimático de α -GAL no sangue periférico e no teste genético. Foram identificadas as seguintes mutações: C52G; G35E; F113L. Quatro doentes estavam sob terapêutica de substituição enzimática.

Constituíram critérios de inclusão: (1) diagnóstico de DAF; (2) idade > 18 anos; e (3) boa janela acústica para a realização de ecocardiografia.

Em todos os doentes foi realizada investigação das manifestações sistémicas da doença, incluindo avaliação cardiológica, nefrológica, neurológica, psiquiátrica, gastroenterológica, áudio-vestibular, dermatológica e oftalmológica.

Todos os doentes realizaram electrocardiograma de 12 derivações, ecocardiograma/Doppler convencional e estudo de deformação miocárdica (*Speckle-tracking*).

Os doentes foram divididos em 2 grupos: com HVE (n= 6) e sem HVE (n= 16).

Todos os doentes deram o seu consentimento informado para a inclusão neste estudo.

Avaliação Ecocardiográfica

Os estudos ecocardiográficos foram realizados num equipamento Vivid 7 (GE Medical System) com um transdutor de 2,5 MHz e os dados foram armazenados em suporte digital para posterior análise *off-line* num *software* dedicado (Echopac, GE Vingmed Ultrasound). As medições foram realizadas seguindo as recomendações da SAE [15], sendo indexadas à superfície corporal sempre que apropriado.

Estudo da AE:

As dimensões da AE foram avaliadas em via apical 4 e 2 câmaras, sendo o volume máximo avaliado antes da abertura da válvula mitral (VM) e o volume mínimo no encerramento da VM. O pré-volume da AE no início da onda P do electrocardiograma, pelo método biplanar e os valores indexados à superfície corporal. Os volumes e frações da AE (funções de reservatório, conduto e bomba) foram calculadas de acordo com as recomendações da SAE [16]. Para estudo da função reservatório foi utilizado o pico sistólico de *strain* e *strain rate*; para a função conduto foi utilizado o *strain rate* protodiastólico e para a função bomba o *strain rate* telediastólico, como avaliação da contração auricular. A análise das curvas de deformação, permitem obter o *strain* longitudinal global auricular esquerdo (nas suas diferentes fases).

Estudo do VE:

A via paraesternal eixo longo do VE em Modo-M foi utilizado na determinação da espessura do septo interventricular (SIV) e parede posterior (PP). A massa ventricular esquerda (MVE) foi calculada com a seguinte equação: $MVE = 0,8 \times [\text{diâmetro interno telediastólico do VE} + \text{dimensão da PPVE em telediástole} + \text{Dimensão do SIVVE em telediástole}]^3 + 0,6 \text{ g}$, com indexação à área de superfície corporal e género. A função diastólica foi caracterizada pela avaliação do Doppler pulsado do fluxo transmitral, obtido com o feixe de ultrassons alinhado perpendicularmente com plano do anel mitral, e a amostra colocada entre a ponta dos folhetos mitrais na via apical 4 câmaras. Através deste foram determinadas as velocidades de pico das ondas E (protodiastólica) e A (telediastólica), a relação E/A, a duração da onda A e o tempo de desaceleração da onda E. O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi determinado pelo intervalo de tempo entre o final do fluxo da câmara de saída do VE e o início do fluxo transmitral. O Doppler tecidual pulsado permitiu a determinação da velocidade miocárdica sistólica (S') e protodiastólica (E') no anel mitral septal e lateral.

A deformação miocárdica foi analisada por *speckle-tracking* em pós-processamento. Utilizou-se um sistema semiautomático de *tracking* do miocárdio, com marcação manual do bordo endocárdico e ajustamento manual da região de interesse. Só foram analisados os segmentos cuja qualidade do *tracking* miocárdico tenha sido considerada adequada simultaneamente pelo sistema de análise automática e pelo operador.

Análise estatística

A análise descritiva dos dados é apresentada como média \pm desvio padrão ($m \pm DP$) e como frequências e percentagens, quando as variáveis forem categoriais. A diferença entre os dois grupos foi analisada pelos testes *T* de Student não emparelhado. No caso de a distribuição normal não ser assumida, foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. Para as variáveis categoriais foi utilizado o teste de Qui-Quadrado ou *Fischer*. A análise de correlação foi realizada com o coeficiente de correlação de *Pearson* ou *Spearman* de acordo com a distribuição das variáveis. Foi considerada diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$. Os dados foram analisados usando a versão 21.0 SPSS (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

As características demográficas e as manifestações clínicas cardíacas e extracardíacas estão descritas nas **tabelas 1 e 2**, respetivamente.

Tabela 1: Características demográficas

Variável	Total
N	22
<i>Género</i>	
Feminino (n (%))	16 (73)
Masculino (n (%))	6 (27)
Idade (anos)	46,74 \pm 14,5
T. enzimático (n (%))	4 (18)
Iecas/ ARAs (n (%))	5 (23)
B BLoq (n (%))	1 (5)
ACC (n (%))	1 (5)
Estatinas (n (%))	3 (14)
Antiagregantes. (n (%))	4 (18)

Tabela 2. Características clínicas cardíacas e extracardíacas

Variável	Total
<i>Cardiovascular</i>	
HTA (n (%))	4 (18)
Hist. doença coronária (n (%))	2 (9)
NYHA I (n (%))	2 (9)
NYHA II (n (%))	3 (14)
<i>Renal</i>	
Hematúria (n (%))	1 (5)
Proteinúria (n (%))	3 (14)
DRC (n (%))	2 (9)
Diálise (n (%))	2 (9)
<i>Neurológico</i>	
AVC (n (%))	2 (9)
AIT (n (%))	3 (14)
Cefaleia (n (%))	6 (27)
Crises de dor (n (%))	4 (18)
Acroparestesias (n (%))	11 (50)
Hipohidrose (n (%))	9 (41)
Intol. calor/frio (n (%))	7 (32)
<i>Psicológico</i>	
Depressão (n (%))	5 (23)
Red. Actividade (n (%))	3 (14)
<i>Gastrointestinal</i>	
Dor abdominal (n (%))	3 (14)
Diarreia/obstip. (n (%))	9 (41)
Naúsea/vômito (n (%))	2 (9)
<i>Auditivo</i>	
Vertigem (n (%))	2 (9)
Tinnitus (n (%))	1 (5)
Hipoacusia (n (%))	7 (32)
<i>Cutâneo</i>	
Angioceratomas (n (%))	7 (32)
<i>Ocular</i>	
Cornea verticilata (n (%))	10 (45)
<i>Outros</i>	
Facies caract. (n (%))	7 (32)
Sint. Pulmonares (n (%))	3 (14)
Sint. Musculoesqueléticos (n (%))	8 (36)
Edema (n (%))	5 (23)

As variáveis relacionadas com a avaliação da presença de nefropatia e outros marcadores são apresentadas na **tabela 3**. Os doentes sem HVE eram mais jovens ($40,81 \pm 11,9$ vs $64,17 \pm 3,3$; $p = 0,001$) em comparação com o grupo com HVE. Os doentes sem HVE apresentaram valores inferiores de albuminúria ($30,140 \pm 39,615$ vs $733,200 \pm 595,438$; $p = 0,005$) e de creatinina ($0,63 \pm 0,11832$ vs $2,718 \pm 2,966$; $p = 0,029$) em comparação ao grupo com HVE. A TFG foi mais elevada nos doentes sem HVE ($114,33 \pm 10,111$ vs $62,0 \pm 48,528$; $p = 0,003$). Os valores de NT-proBNP foram menores para os doentes sem HVE ($102,29 \pm 70,795$ vs $6126,50 \pm 5637,891$; $p = 0,003$) em comparação com o grupo com HVE.

Tabela 3: Avaliação de nefropatia e outros marcadores entre os grupos

Variável	HVE	Sem HVE	Total	Valor <i>p</i>
N (%)	6 (27)	16 (73)	22	---
Idade (anos)	$64,17 \pm 3,3$	$40,81 \pm 11,9$	$46,74 \pm 14,5$	0,001
<i>Renal</i>				
Albumin. (mg/g creat)	$733,200 \pm 595,438$	$30,140 \pm 39,615$	$170,380 \pm 374,8329$	0,005
Creatinina (mg/dL)	$2,718 \pm 2,966$	$0,63 \pm 0,11832$	$1,1181 \pm 1,61584$	0,029
TFG (mL/min/1.73 m²)	$62,0 \pm 48,528$	$114,33 \pm 10,111$	$102,57 \pm 33,057$	0,003
<i>Cardíaco</i>				
NT-proBNP (pg/mL)	$6126,50 \pm 5637,891$	$102,29 \pm 70,795$	$1367,74 \pm 3416,985$	0,003

Os parâmetros de ecocardiografia convencional (2D, Modo M e Doppler pulsado) são apresentados na **tabela 4**. O volume da AE indexado ($28,427 \pm 5,6237$ vs $43,905 \pm 12,5029$; $p = 0,006$) e a velocidade da onda A ($56,563 \pm 14,297$ vs $105,4 \pm 35,8650$; $p = 0,004$) foram menores nos doentes sem HVE. Em média, os doentes sem HVE apresentaram valores de e'septal ($10,25 \pm 2,7203$ vs $3,6 \pm 1,1402$; $p = 0,000$) e valores de e'lateral ($12,750 \pm 4,2348$ vs $5,6 \pm 1,5166$; $p = 0,002$) superiores aos que têm HVE. O mesmo se verifica em relação aos valores de s'septal ($7,188 \pm 1,4245$ vs $5,0 \pm 0,8165$; $p = 0,009$) assim como aos valores de s'lateral ($8,625 \pm 2,2767$ vs $5,75 \pm 1,7078$; $p = 0,031$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação à fração de ejeção ($F.ej \geq 55\%$) entre os grupos (83% vs 94% , $p=0,286$).

Tabela 4: Variáveis de Ecocardiografia convencional entre os grupos

Variável	HVE	Sem HVE	Total	Valor <i>p</i>
N (%)	6 (27)	16 (73)	22	---
Volume AE (mL/m ²)	43,905 ± 12,5029	28,427 ± 5,6237	36,648 ± 10,4686	0,006
F. ej. ≥55 % (n (%))	5 (83)	15 (94)	20 (91)	0,286
Onda E vel (cm/s)	111,8 ± 36,499	89,250 ± 21,791	94,619 ± 26,8225	0,102
Onda A vel. (cm/s)	105,4 ± 35,8650	56,563 ± 14,297	68,190 ± 29,4085	0,004
EA	1,12 ± 0,4478	1,666 ± 0,5751	1,5367 ± 0,58655	0,76
TD (ms)	345 ± 149,1124	232,5 ± 32,0354	259,286 ± 87, 3345	0,117
Duração onda A (ms)	161,5 ± 33,9853	134,97 ± 36,268	140,275 ± 36,5972	0,202
TRIV (ms)	114 ± 55,154	85,467 ± 13,248	88,824 ± 20,8206	0,655
E`lateral (cm/s)	5,6 ± 1,5166	12,750 ± 4,2348	11,048 ± 4,8629	0,002
E`septal (cm/s)	3,6 ± 1,1402	10,25 ± 2,7203	8,667 ± 3,7727	0,000
S`lateral (cm/s)	5,75 ± 1,7078	8,625 ± 2,2767	8,050 ± 2,4382	0,031
S`septal (cm/s)	5,0 ± 0,8165	7,188 ± 1,4245	6,750 ± 1,5853	0,009

Os Parâmetros de deformação miocárdica da AE entre os grupos, estão descritos na **tabela 5**. Em média, os doentes sem HVE apresentaram valores de deformação longitudinal da AE lateral mediano ($33,35 \pm 16,972$ vs $8,24 \pm 10,522$; $p = 0,03$), valores de deformação longitudinal da AE lateral apical ($18,778 \pm 14,191$ vs $-3,447 \pm 10,79$; $p = 0,026$) e valores de deformação longitudinal global da AE ($39,088 \pm 9,934$ vs $20,726 \pm 11,244$; $p = 0,012$) superiores aos que têm HVE.

Tabela 5: Parâmetros de deformação miocárdica da AE entre os grupos

Variável	HVE	Sem HVE	Total	Valor <i>p</i>
N (%)	6 (27)	16 (73)	22	---
DLAEsb (%)	34,54 ± 12,744	47,385 ± 15,067	45,1188 ± 15,173	0,192
DLAEsm (%)	33,89 ± 11,596	45,4385 ± 14,879	43,273 ± 14,721	0,233
DLAEsa (%)	18,31 ± 9,8627	31,4467 ± 14,703	28,8193 ± 14,606	0,172
DLAElb (%)	41,1 ± 27,436	50,681 ± 15,7576	49,48 ± 16,61	0,465
DLAElm (%)	8,24 ± 10,522	33,35 ± 16,972	28,644 ± 18,646	0,03
DLAEla (%)	-3,447 ± 10,79	18,778 ± 14,191	14,333 ± 16,11	0,026
DLAEglobal (%)	20,726 ± 11,244	39,088 ± 9,934	35,848 ± 12,1675	0,012
Global < 42 % (n (%))	3 (50)	9 (56)	12 (55)	0,515

A deformação longitudinal global da AE apresenta uma correlação negativa com HVE ($R = -0,593$, $p < 0,05$), e volume da AE indexado ($R = -0,534$, $p < 0,05$) o que indica que a uma menor deformação longitudinal da AE está associada uma maior hipertrofia ventricular e um maior volume da AE. A correlação entre HVE e o volume da AE indexado é positiva ($R = 0,674$, $p < 0,01$), o que indica que a uma maior hipertrofia ventricular está associada um maior volume auricular.

DISCUSSÃO

A DAF é uma doença sistémica rara de sobrecarga lisossomal causada por mutações patogénicas do gene GLA, localizado no cromossoma X, que condicionam diminuição ou ausência de α -galactosidase A e acumulação de Gb3 e outros glicosfingolipídios nos lisossomas, particularmente das células endoteliais, neuronais, cardíacas e renais que levam à fibrose e lesão irreversível de órgão [17]. É uma doença de difícil diagnóstico com diferentes formas de apresentação, muitas vezes simulando outro tipo de patologias, pelo que o diagnóstico, de uma forma geral, é feito muito tardiamente, sendo difícil estimar o tempo de evolução. Em Portugal, foram diagnosticados, até ao final de 2014, 133 doentes com DAF [18].

O envolvimento cardíaco é caracterizado por HVE progressiva, insuficiência cardíaca e arritmias. É a causa mais importante de morte nestes doentes, não apenas nos homens homozigóticos [19],

sendo de realçar que o envolvimento cardíaco subclínico pode ser o primeiro sinal de lesão de órgãos, particularmente em mulheres portadoras [20,21]. A maioria dos doentes com DAF têm função sistólica normal e cerca de 40% não têm HVE no momento do diagnóstico [20]. No presente estudo, de acordo com as recomendações da SAE, 73% dos doentes não apresentavam HVE, verificando-se um predomínio do género feminino neste grupo. Em relação à função sistólica, avaliada através da fração de ejeção, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

A disfunção diastólica do VE é uma característica comumente reconhecida da doença como consequência da HVE e fibrose miocárdica associada [14,22]. Gb3 acumula-se no interior de todos os componentes do coração, incluindo cardiomiócitos, sistema de condução, fibroblastos valvulares, células endoteliais e musculares lisas [23]. Esta acumulação de Gb3, que representa apenas 1-2% da massa cardíaca total, estimula a ativação de outras vias de sinalização que levam à hipertrofia, apoptose, necrose e fibrose [23]. A fibrose é mais evidente nas camadas médias do miocárdio e nos segmentos posterolaterais do VE [5,23,24]. Os resultados do presente estudo demonstraram que as velocidades do Doppler tecidual se relacionavam inversamente com a HVE. Em outros estudos, velocidades E' reduzidas permitiram identificar doentes de Fabry, independentemente da presença de HVE, demonstrando propriedades alteradas de relaxamento miocárdico do VE, mesmo na ausência de HVE. [14,22,25]. A velocidade E' Septal também demonstrou uma correlação inversa com a espessura do septo interventricular [25]. No entanto, no presente estudo, a velocidade E' encontrava-se reduzida essencialmente nos doentes com HVE, achado também já descrito anteriormente por Boyd *et al* [14], o que tinha sido atribuído ao facto do grupo de doentes sem HVE ser constituído predominantemente por mulheres heterozigóticas. Atualmente, a ressonância magnética nuclear (RMN) é o *gold-standard* não-invasivo para identificar a fibrose miocárdica pela técnica do realce tardio [13,24]. No presente estudo, a RMN foi realizada em 18 doentes, mas somente foi realizada pesquisa de fibrose no miocárdio ventricular. Detetou-se realce tardio em 4 doentes. Destes últimos, 3 apresentavam, em termos ecocardiográficos, HVE e em todos foi observado redução dos valores de deformação longitudinal global da AE.

O volume da AE indexado é um marcador de prognóstico reconhecido em diferentes condições, como a insuficiência cardíaca [26], enfarte do miocárdio [27] e fibrilhação auricular [28]. A dilatação da AE ($> 34 \text{ ml} / \text{m}^2$) tem sido associada à disfunção diastólica e eventos cardiovasculares

adversos, como o acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos na cardiomiopatia hipertrófica [29,30]. No presente trabalho, o volume da AE indexado foi superior nos doentes com HVE, no entanto, verificou-se a presença de alguns doentes sem HVE cujo o valor excede 34 ml/m², pelo que o aumento das dimensões da AE pode estar presente mesmo na ausência de HVE. Contudo, atendendo à reduzida dimensão da amostra não foi encontrado um resultado estatisticamente significativo que permita afirmar que a presença de dilatação auricular seja independente da presença de HVE.

A função da AE está intimamente relacionada com a função do VE durante todo o ciclo cardíaco. Durante a diástole, a AE está diretamente exposta à pressão ventricular através da abertura da VM, pelo que o padrão de esvaziamento auricular é fortemente influenciado pelas propriedades diastólicas do VE. A aurícula, modula o enchimento ventricular através de suas funções, que consistem em três componentes: (1) câmara contrátil (bomba) que esvazia ativa e imediatamente antes do fim da diástole do VE e estabelece o volume diastólico final do VE; (2) reservatório que armazena o retorno venoso pulmonar durante a sístole do VE e relaxamento isovolumétrico; e (3) conduto que esvazia o seu conteúdo para o ventrículo através de um gradiente de pressão após a abertura da VM durante a diástole do VE [31]. Segundo Boyd *et al* [14], nos doentes de Fabry com HVE foi observado uma redução significativa da função de conduto devido a uma maior disfunção diastólica do VE nesse grupo. Também foi verificado uma redução da função reservatório, o que foi atribuído à fibrose intersticial da aurícula na sequência da deposição de glicosfingolípídeos, redução da descida da base ventricular, e compromisso da função diastólica do VE [14].

O valor preditivo das medições do *strain* auricular em eventos cardiovasculares, nomeadamente a fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca, tem sido demonstrado em várias condições cardiovasculares, incluindo cardiomiopatia hipertrófica [32-35].

No presente estudo, os valores de deformação longitudinal global da AE, assim como dos segmentos lateral mediano e apical foram inferiores nos doentes com HVE. A deformação global apresentou uma correlação negativa com HVE e volume da AE. No entanto, considerando o valor normal da deformação global, 42-44%, verificou-se que um valor inferior a 42% era independente da presença de HVE ou de dilatação da AE, ou seja, a redução do *strain* auricular pode ser detetada por *speckle-tracking* na ausência de HVE e na presença de AE de volume normal. Neste estudo, a maioria dos doentes era assintomática, excetuando alguns com HVE, pelo que as alterações de *strain* antecedem as manifestações clínicas.

O diagnóstico precoce do envolvimento cardíaco na DAF é muito importante, uma vez que permite iniciar a terapêutica enzimática de substituição o mais rápido possível de forma a evitar complicações como a HVE e fibrose miocárdica irreversível, arritmias letais e doença coronária. [12,36].

Limitações

O tamanho da amostra é relativamente pequeno, pois tratando-se de uma doença rara, é difícil recrutar um grande número de doentes, sobretudo num estudo de um único centro. Estudos adicionais com amostras maiores, em estudos multicêntricos, são necessários para recolher dados que permitam detetar mais precocemente o envolvimento cardíaco da DAF.

Uma análise longitudinal é necessária para determinar o valor prognóstico dos parâmetros auriculares na DAF.

A RMN com a técnica do realce tardio, é considerada o método de eleição para a deteção de fibrose miocárdica quer ventricular quer auricular. Neste estudo não foi realizada a pesquisa sistemática de fibrose auricular por RMN.

CONCLUSÕES

A DAF encontra-se associada ao aumento das dimensões da AE, mesmo na ausência de HVE. A diminuição da função da AE, avaliada por *speckle-tracking*, é independente da presença de HVE ou de dilatação da AE, o que sugere que o envolvimento da AE na DAF ocorra precocemente e possa ser consequência de um processo de fibrose do miocárdio auricular. No presente estudo, a maioria dos doentes era assintomática, pelo que as alterações de *strain* auricular precedem as manifestações clínicas, e realçam a possibilidade de utilização do estudo da deformação longitudinal auricular esquerda como marcador de doença cardíaca subclínica.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Manuela Fiuza, um profundo agradecimento, pela orientação, rigor e disponibilidade que sempre demonstrou.

Ao Doutor Patrício Aguiar por me ter facultado os dados clínicos dos doentes incluídos neste estudo.

À Técnica Cardiopneumologista Susana Gonçalves por me ter fornecido os dados ecocardiográficos.

Aos meus pais, por toda a confiança depositada e por sempre acreditarem nas minhas capacidades.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, tenham contribuíram para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Cammarata, G., Fatuzzo, P., Rodolico, M. S., et al (2015) High Variability of Fabry Disease Manifestations in an Extended Italian Family. *BioMed Research International* 2015: 5 pages.
- 2- Putko, B. N., Wen, K., Thompson, R. B., et al (2015) Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Failure Reviews* 20: 179-191.
- 3- Zeevi, D. A., Hakam-Spector, E., Herskovitz, Y., et al (2014) An intronic haplotype in α galactosidase A is associated with reduced mRNA expression in males with cryptogenic stroke. *Gene* 549: 275-279.
- 4- Tuttolomondo, A., Duro, G., Pecoraro, R., et al (2015) A family with various symptomatology suggestive of Anderson–Fabry disease and a genetic polymorphism of alpha galactosidase A gene. *Clinical Biochemistry* 48: 55–62.
- 5- Seydelmann, N., Wanner, C., Störk, S., et al (2015) Fabry disease and the heart. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 29: 195-204.
- 6- Hoffmann, B., & Mayatepek, E. (2009). Fabry Disease—Often Seen, Rarely Diagnosed. *Deutsches Ärzteblatt International* 106(26): 440–447.
- 7- El-Abassi, R., Singhal, D., and England, J. D. (2014). Fabry's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 344 (1): 5 - 19
- 8- Spada, M., Pagliardini, S., Yasuda, M., et al (2006). High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *American Journal of Human Genetics* 79(1): 31–40.
- 9- Hwu, W.-L., Chien, Y.-H., Lee, N.-C., et al (2009). Newborn Screening for Fabry Disease in Taiwan Reveals a High Incidence of the Later-Onset Mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Human Mutation* 30(10): 1397–1405.
- 10- De Francesco, P. N., Mucci, J. M., Ceci, R., et al (2013) Fabry disease peripheral blood immune cells release inflammatory cytokines: role of globotriaosylceramide. *Molecular Genetics and Metabolism* 109: 93-99.

- 11- Shen, J.-S., Meng, X.-L., Moore, D. F., et al (2008). Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Molecular Genetics and Metabolism* 95: 163–168.
- 12- Saccheri, M. C., Cianciulli, T. F., Lax, J. A., et al (2013) Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography for Early Detection of Myocardial Damage in Young Patients with Fabry Disease. *Echocardiography* 30(9): 1069-1077.
- 13- Krämer, J., Niemann, M., Liu, D., et al (2013) Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *European Heart Journal* 34: 1587-1596.
- 14- Boyd, A. C., Lo, Q., Devine, K., et al (2013) Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography* 26: 1415–23.
- 15- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., et al (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 28 (1): 1 - 39.
- 16- Nikitin, N. P., Witte, K. K., Thackray, S. D., et al (2003) Effect of age and sex on left atrial morphology and function. *European Journal of Echocardiography* 4 (1): 36-42.
- 17 - Eng, C. M., Germain, D. P., Banikazemia, M., et al (2006) Anderson-Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in Medicine* 8: 539-48.
- 18- Beirão, I., Cabrita, A., Torres, M., et al (2016) Is it Fabry Disease? Diagnostic and Follow-Up Approach. *Acta Médica Portuguesa* 29 (2): 85-87.
- 19- Fiuza, M., Avó, L. B., Oliveira, E. I., et al (2006) Detecção de Disfunção Ventricular Esquerda Pré-Clínica na Doença de Fabry – Qual o Contributo do Doppler Tecidual? *Revista Portuguesa de Cardiologia* 25 (6): 613-637.
- 20- Shanks, M., Thompson, R. B., Paterson, I. D., et al (2013) Systolic and Diastolic Function Assessment in Fabry Disease Patients Using Speckle-Tracking Imaging and Comparison with

Conventional Echocardiographic Measurements. Journal of the American Society of Echocardiography 26: 1407-14.

21- Weidemann, F., Breunig, F., Beer, M., et al (2005) The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. European Heart Journal 26: 1221–1227.

22- Pieroni, M., Chimenti, C., Ricci, R., et al (2003) Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. Circulation 107: 1978-84.

23- Linhart, A., Elliott, P. M. (2007) The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart 93: 528-35.

24- Moon, J. C., Sachdev, B., Elkington, A. G., et al (2003) Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in Anderson-Fabry disease: evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. European Heart Journal 24: 2151-2155.

25- Zamorano, J., Serra, V., Perez de Isla, L., et al (2011) Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. European Journal of Echocardiography 12: 671-7.

26- Rossi, A., Cicoira, M., Zanolla, L., et al (2002) Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology 40: 1425-30.

27- Moller, J. E., Hillis, G. S., Oh, J. K., et al (2003) Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. Circulation 107: 2207-12.

28- Osranek, M., Bursi, F., Bailey, K. R., et al (2005) Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. European Heart Journal 26: 2556-61.

29- Yang, H., Woo, A., Monakier, D., et al (2005) Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. Journal of the American Society of Echocardiography 18: 1074-82.

- 30- Nistri, S., Olivotto, I., Betocchi, S., et al (2006) Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *The American Journal of Cardiology* 98: 960-5.
- 31- D'Andrea, A., De Corato, G., Scarafile, R., et al (2008). Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study. *British Journal of Sports Medicine* 42: 696-702.
- 32- Kurt, M., Wang, J., Torre-Amione, G., et al (2009) Left atrial function in diastolic heart failure. *Circulation:Cardiovascular Imaging* 2: 10-15.
- 33- Wakami, K., Ohte, N., Asada, K., et al (2009) Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *Journal of the American Society of Echocardiography* 22: 847-51
- 34- Cameli, M., Lisi, M., Mondillo, S., et al (2010) Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular Ultrasound* 8:14.
- 35- Paraskevaïdis, I. A., Farmakis, D., Papadopoulos, C., et al (2009) Two-dimensional strain analysis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and normal systolic function: a 12-month follow-up study. *American Heart Journal* 158: 444-50.
- 36- Weidemann, F., Niemann, M., Breunig, F., et al (2009) Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 119: 524–529.